



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

**Um caso raro de Síndrome de Ogilvie
recorrente com resolução após terapêutica
com piridostigmina**

Carla Alexandra Dias Rodrigues

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

**Um caso raro de Síndrome de Ogilvie
recorrente com resolução após terapêutica
com piridostigmina**

Carla Alexandra Dias Rodrigues

Orientado por:

Dr^a Vera Costa Santos

Julho'2017

Resumo

A Síndrome de Ogilvie (pseudo-obstrução intestinal aguda - ACPO), foi descrita pela primeira vez em 1948 por Heneage Ogilvie como uma distensão abdominal aguda progressiva e dilatação do cólon sem obstrução mecânica do cólon distal, que se não tratada atempadamente pode levar a perfuração, peritonite e morte. O diagnóstico é feito por exclusão, com diagnóstico diferencial com carcinoma, obstipação crónica, megacólon tóxico ou crónico, volvo, isquemia mesentérica, entre outros. Parece ser mais frequente no sexo masculino e acima dos 60 anos.

A autora apresenta um caso de um homem de 48 anos, com antecedentes pessoais de esquizofrenia, polimedicado, que foi admitido num Serviço de Medicina Interna por quadro clínico de ataxia e alteração do estado de consciência associado a hiponatremia e hipocaliemia graves. O internamento foi complicado de sépsis e posteriormente pseudo-oclusão intestinal recorrente, de difícil tratamento, com múltiplas recidivas ao longo de dois meses, tendo necessitado de alimentação parentérica total. Apesar de múltiplas linhas de terapêutica (medidas de suporte gerais, infusão endovenosa de neostigmina e colonoscopia descompressiva), a resolução do quadro apenas foi possível após introdução de terapêutica com piridostigmina.

Salienta-se deste caso a raridade da patologia e a importância do diagnóstico diferencial, explorando-se as várias linhas terapêuticas. O tratamento foi desafiante pela ineficácia da terapêutica convencional, que motivou a procura de terapêuticas alternativas e ainda pouco exploradas na literatura, nomeadamente através de raqui-anestesia com ropivacaína e posteriormente à introdução da piridostigmina.

Palavras-chave: Síndrome de Ogilvie, neostigmina, colonoscopia, piridostigmina.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Ogilvie Syndrome, also known as acute colonic pseudo-obstruction - ACPO, was first described in 1948 by Heneage Ogilvie as an acute massive dilatation of the large bowel without organic obstruction of the distal colon. Without prompt treatment, complications such as intestinal perforation, peritonitis, and even death may arise.

Differential diagnosis includes carcinoma, volvulus, chronic obstipation, toxic megacolon, chronic megacolon, etc. It appears to be more common in men and in patients over the age of 60 years.

The author presents the case of a 48 years-old male, previously diagnosed with schizophrenia and polypharmacy. He was admitted into an Internal Medicine ward suffering of ataxia, confusion and severe hyponatremia and hypokalemia. As a complication of his hospital stay, he was diagnosed with sepsis and later with ACPO, with multiple recurrences over two months. As a result, he needed total parental nutrition, and several treatments were prescribed namely: supportive care, neostigmine, and colonoscopic decompression. After all these measures had failed, he was started on pyridostigmine with complete symptomatic resolution.

This case report emphasizes the disease's rarity and the importance of the differential diagnosis, exploring the multiple therapeutical steps usually used. The treatment of this patient was particularly challenging given the inefficacy of the all the standard treatments. In turn, this led to the search for alternative measures such as epidural anesthesia with ropivacaine later followed by pyridostigmine.

Keywords: Ogilvie Syndrome, neostigmine, pyridostigmine, colonoscopy.

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Índice de acrónimos.....	6
Introdução.....	7
Caso Clínico.....	9
Discussão	12
Conclusão.....	24
Bibliografia.....	25

Índice de acrónimos:

ACPO- Pseudo-obstrução intestinal aguda

RCT – Ensaio clínico randomizado

SO – Síndrome de Ogilvie

SIADH – Síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética

TC-CE – Tomografia computadorizada crânio-encefálica

ENG – Entubação nasogástrica

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

AVC – Acidente Vascular Cerebral

PEG – Polietilenoglicol

NO – Óxido nítrico

EV – Endovenosa

PEC - Cecostomia endoscópica percutânea

DM – Diabetes Mellitus

Introdução

A pseudo-obstrução intestinal aguda é uma entidade rara caracterizada pela existência de sintomas e sinais clínicos característicos de obstrução intestinal associadas a alterações imagiológicas ⁽¹⁾, na ausência de um bloqueio mecânico. Foi descrita pela primeira vez por Heneage Ogilvie em 1948, referindo-se a dois pacientes com tumores com invasão do plexo celíaco ⁽²⁾⁽³⁾.

A verdadeira incidência desta doença permanece em grande parte desconhecida devido à possibilidade de resolução espontânea do quadro. Em estudos realizados nos Estados Unidos, com inclusão de mais de 13.000 pacientes (ortopédicos e queimados)⁽⁴⁾⁽⁵⁾, a prevalência de pseudo-obstrução intestinal aguda foi 0,29%. A incidência em pacientes de cirurgia ortopédica *major* pode ser maior (0,65-1,3%)⁽⁶⁾.

Esta patologia normalmente desenvolve-se em doentes hospitalizados e estudos documentam que está associada a uma variedade de condições médicas e cirúrgicas na grande maioria, sendo os restantes casos idiopáticos. As condições mais comumente associadas incluem trauma, gravidez (por compressão do plexo parassimpático pelo útero gravídico)⁽⁷⁾, cesariana⁽⁸⁾⁽⁹⁾, infeções graves⁽¹⁰⁾ e cirurgias cardio-torácica, pélvica, lombar⁽¹¹⁾ ou ortopédica.

ACPO é uma importante causa de morbilidade e mortalidade, tendo a isquemia e perfuração como complicações graves⁽¹²⁾. A perfuração espontânea está reportada em 3-15% dos casos com níveis de mortalidade de 50% ou mais quando isto ocorre, devendo haver uma deteção precoce e o tratamento adequado para evitar estas situações.

Do ponto de vista fisiopatológico a etiologia da ACPO não está completamente esclarecida, comportando-se como um distúrbio funcional na motilidade do cólon resultante de uma alteração da regulação autonómica na sua função motora. Algumas teorias correntes continuam a sugerir a ideia de um desequilíbrio no sistema nervoso autónomo. Estas teorias focam-se no aumento do tónus simpático, na diminuição do tónus parassimpático ou a combinação de ambos como causa de pseudo-obstrução intestinal. Uma teoria, examinada em 1988 por Lee et al.⁽¹³⁾, defende que o aumento do tónus simpático do cólon resulta na inibição da motilidade do cólon. Usando anestesia epidural para bloquear o simpático esplâncnico, os autores trataram pacientes com alguma severidade que não respondem a medidas conservadoras.

Outra teoria foca como causa desta patologia o tónus parassimpático. De acordo com esta teoria, a natureza da distribuição parassimpática sugere que a disrupção da inervação sagrada pode deixar o cólon distal atónico, resultando numa obstrução funcional. Esta hipótese é consistente com estudos que mostram a transição entre um intestino dilatado ou colapsado que está frequentemente perto do ângulo esplénico⁽¹⁴⁾.

A fisiopatologia da doença foi também estudada em ratos Sprague-Dawley⁽¹⁵⁾. A obstrução do cólon parcial foi criada pela colocação de um anel com 3 mm de largura e 1-2 mm de comprimento a mais do que a circunferência externa do cólon do rato. Os ratos de controlo simulados foram submetidos ao mesmo procedimento com remoção imediata do anel no final do procedimento. A acumulação de fezes criou uma pseudo-obstrução parcial do cólon em ratos com anéis de silicone.

Os investigadores examinaram três cm de segmento de cólon que incluem porções obstrutivas e não-obstrutivas e encontraram a expressão de cicloxigenase-2 drasticamente aumentado apenas nas porções obstruídas e distendidas. O estiramento mecânico na obstrução induz a marcada expressão da COX-2, que tem um papel importante na supressão da contratilidade do músculo liso. A destacar que a supra-regulação da COX-2 começa 12 horas após a pseudo-obstrução e dura em média sete dias.

Vamo-nos debruçar sobre um caso clínico de um doente do sexo masculino de 48 anos, com pseudo-obstrução intestinal recorrente, apesar das múltiplas opções terapêuticas administradas sequencialmente e que vamos abordar posteriormente na discussão. Chama-se especial atenção para a terapêutica com piridostigmina, ainda pouco utilizada como arma terapêutica, que pode ter um particular interesse em casos selecionados, podendo evitar a necessidade de intervenção cirúrgica.

Caso Clínico

Doente de 48 anos, sexo masculino, moçambicano, residente em Lisboa há mais de vinte anos, com antecedentes pessoais relevantes de esquizofrenia diagnosticada aos 25 anos, potomania (ingesta de 8L água/dia) e hiponatrémia crónica (natrémia em análises de 2009 de 117 mEq/L). Medicado habitualmente com decanoato de flufenazina, lorazepam 7.5 mg/d, olanzapina 400 mg/d, clozapina 200 mg/d, betahistina 24 mg 2id e sene em SOS.

Duas semanas antes do internamento, quadro clínico caracterizado por desequilíbrio e desvio da marcha com agravamento progressivo e confusão mental. Ao exame objetivo na avaliação inicial à admissão hospitalar, estava vígil, mas pouco colaborante, desorientado no tempo e no espaço, objetivando-se dismetria na prova dedonariz e marcha atáxica. Restante exame objetivo sem alterações de relevo.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados, salienta-se na avaliação laboratorial a presença de hiponatrémia e hipocaliémia (sódio 106mEq/L e potássio 2,2 mEq/L), osmolalidade: 210 mOsmol/Kg, ácido úrico: 3,8 mg/dl e folatos: 1,6 mg/dl. Restantes exames efetuados, nomeadamente radiografia de tórax, eletrocardiograma e TC-CE sem alterações de relevo.

Perante o quadro clínico, foi internado para correção dos distúrbios hidroelectrolíticos, com os diagnósticos adicionais de ataxia subaguda, em relação com iatrogenia medicamentosa, hiponatrémia grave (multifatorial: SIADH – associado aos psicofármacos e potomania) e défice de folatos.

Durante o internamento, identificadas duas intercorrências de particular relevo, nomeadamente ao 4º dia de internamento um episódio de heteroagressividade com necessidade de terapêutica com haloperidol, clorpromazina e diazepam e ao 10º dia foi identificada sépsis com ponto de partida urinário a *Klebsiella pneumoniae*.

No 16º dia de internamento, quadro de clínico de náuseas, distensão abdominal associado a ausência de emissão de gases ou fezes. Analiticamente apenas a salientar recorrência da hipocaliémia (3,0 mEq/L), radiografia abdominal com distensão do cólon e TC abdominal com distensão de todo o cólon (máximo de 10 cm de distensão do cólon ascendente), sem evidência de obstrução, tal como podemos ver, respetivamente, nas figuras 1 e 2.

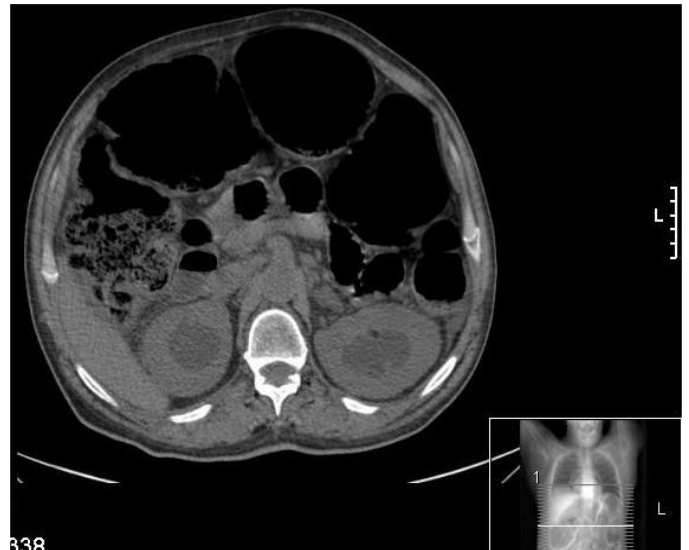


Fig. 1 e 2 - Imagem de radiografia do abdômen em pé e TC abdominal.

Assim, concluiu-se que se tratava de uma paciente com ACPO (SO) apresentando abdômen distendido, mas indolor, análises com hipocaliémia (3 mEq/L), sem elevação dos parâmetros inflamatórios de novo ou alterações da função renal ou hepática e TC sem evidência de obstrução. Assumiu-se como prováveis fatores predisponentes a terapêutica efetuada durante o internamento em relação com a patologia psiquiátrica de base (haloperidol, clorpromazina, diazepam, decanoato de flufenazina) e sépsis a *K. pneumoniae*.

Face ao descrito, foram introduzidas medidas de suporte gerais, nomeadamente interrupção da alimentação por via oral, colocação de sonda nasogástrica com aspiração contínua a baixa pressão, realização de enemas, procinéticos por via endovenosa e correção da caliémia, redução da terapêutica com psicofármacos (ficou apenas medicado com haloperidol 2mg 3id). A hipocaliémia, de etiologia multifactorial (diminuição do aporte oral e perdas intestinais) foi de difícil correção, com necessidade de suporte diário de 120 a 200 mEq/dia por via e.v. para a sua normalização durante toda a duração do quadro clínico.

Apesar destas medidas, não houve resolução dos sintomas. Por este motivo, administrada 2 mg de neostigmina e.v. que, apesar de ter resposta imediata, não foi

mantida (total de três administrações). Na impossibilidade de manter o trânsito intestinal, realizou posteriormente duas colonoscopias descompressivas, também sem sucesso, verificando-se sempre a recidiva do quadro de pseudo-oclusão intestinal. Houve, portanto, falência da terapêutica médica e endoscópica.

A salientar que face à persistência do quadro, e impossibilidade de alimentação por via oral, houve a necessidade de introdução de alimentação parentérica total (ao 5º dia de pseudo-oclusão), que foi prolongada durante mais de um mês.

Dado o descrito, considerando a severidade do quadro, com recorrência constante, e no sentido de minimizar a morbidade e evitar a necessidade de intervenção cirúrgica, optou-se por uma abordagem terapêutica diferente já ao 39º dia de internamento, nomeadamente através do bloqueio das fibras simpáticas a nível de L3-L4, via administração intra-tecal de ropivacaína (com a colaboração da equipa de Anestesiologia e Reanimação). Após esta terapêutica, verificou-se restabelecimento do trânsito intestinal, com emissão de gases uma hora após o início do procedimento e uma dejeção seis horas após o procedimento, mantendo-se o trânsito intestinal normal durante aproximadamente uma semana, após a qual recrudesceram os sintomas.

Face à falência de todas as medidas terapêuticas, optou-se por iniciar piridostigmina oral, com necessidade de titulação até 240 mg/d havendo resolução do quadro clínico após três dias da dose efetiva.

Pela gravidade do quadro, e na impossibilidade de controlar todos os fatores predisponentes (nomeadamente a necessidade de terapêutica crónica com psicofármacos), optou-se por manter a piridostigmina por via oral nos seis meses seguintes. Nos 5 anos de seguimento em consulta externa, não se identificou repetição do quadro clínico descrito.

Discussão

A pseudo-obstrução intestinal aguda é um diagnóstico de exclusão, sendo obrigatória a exclusão de uma obstrução mecânica antes de considerar e iniciar o plano de tratamento desta patologia. Várias patologias, quer cirúrgicas, quer médicas, estão associadas ao Síndrome de Ogilvie (figura 3)⁽¹⁶⁾. As análises clínicas têm pouca utilidade no diagnóstico, com a provável exceção de desequilíbrios eletrolíticos (maioritariamente hipocaliémia⁽¹⁷⁾) e metabólicos cujo tratamento pode ser benéfico para a resolução desta condição. A elevação da contagem de glóbulos brancos e/ou proteína C reativa bem como a hiperlactacidémia podem ser um motivo de preocupação essencialmente para as complicações mais graves da doença: a perfuração e isquemia intestinais.

<u>Cardiovasculares</u> Enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão maligna, hipotensão, isquemia intestinal, paragem cardiorrespiratória, transplante cardíaco, <i>bypass</i> coronário e choque.	<u>Ginecológicos/obstétricos</u> Gravidez, placenta prévia, cesariana, histerectomia, parto normal, curetagem e cancro cérvico-uterino
<u>Cirurgias ortopédicas</u> Fratura e cirurgia da anca, fratura lombar, fratura de ossos largos, cirurgia da coluna vertebral	<u>Doenças pulmonares</u> DPOC, ventilação mecânica, transplante pulmonar e narcolepsia
<u>Gastroenterológicos</u> Apendicite, colecistite e pancreatite aguda, gastrite, falência hepática, cirrose hepática, trombose mesentérica ⁽¹⁸⁾ , <i>bypass</i> gástrico ⁽¹⁹⁾ ou jejuno-ileal, trauma abdominal fechado, hematoma retroperitoneal, peritonite bacteriana e cirurgia.	<u>Fármacos e tóxicos</u> Narcóticos, anticolinérgicos, clonidina, benzodiazepinas, venenos, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-parkinsonianos, antidepressivos tricíclicos, quimioterápicos, imunossupressão e opiáceos.
<u>Oncológicos</u> Neoplasia de células pequenas do pulmão, tumores retroperitoneais, radioterapia pélvica, transplante de células tronco alogénicas.	<u>Doenças renais</u> Litíase, transplante renal, uremia, cirurgia renal, insuficiência renal aguda e crónica, cancro da próstata.
<u>Patologias endócrinas e metabólicas</u>	<u>Infeciosos</u>

Diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia, alcoolismo, hipercalcemia.	Pneumonia, herpes simples ano-rectal, varicela-zoster, meningite e citomegalovírus.
<u>Miscelânea</u> Queimaduras, trauma, lúpus eritematoso sistêmico, patologias musculares ⁽²⁰⁾ , psiquiátricas, hipoxemia, transplante de órgão sólido, idiopáticos.	<u>Neurológicos</u> Doenças da medula espinhal, Parkinson, meningite aguda, craniotomia, cirurgia lombar, hemorragia subaracnoide, esclerose múltipla, alzheimer, demência senil, acidente vascular cerebral.

Fig. 3 – Fatores médicos e cirúrgicos associados ao Síndrome de Ogilvie⁽¹⁶⁾.

A apresentação clínica é semelhante, tanto na ACPO como numa obstrução de causa mecânica. Dentro dos sintomas de apresentação incluem-se náuseas (63%), vômitos (57%), dor abdominal (83%), obstipação (51%), diarreia (41%) e febre (37%). A qualidade dos ruídos intestinais é variável, podendo encontrar-se ruídos normais ou aumentados em frequência e diminuídos, ausentes ou de som alto; se houver perfuração intestinal é frequente a presença de abdómen em tábua⁽²¹⁾. Assim sendo, é necessário o diagnóstico imagiológico para a diferenciação.

O principal diagnóstico diferencial que pode mimetizar a ACPO é o volvo cecal no qual a TC pode nem sempre demonstrar a torção do mesentério. A ausência de ar em todos os segmentos do cólon, incluindo o reto e o cólon sigmoideu em radiografias simples do abdómen, podem ser úteis para excluir o diagnóstico de Síndrome de Ogilvie. No entanto, se a incerteza persistir, deve ser realizada uma laparotomia exploratória imediata, tendo em conta a elevada taxa de mortalidade do volvo cecal se a cirurgia for atrasada⁽²²⁾.

A radiografia do abdómen simples permite diagnosticar a principal complicação (perfuração) e ser usada para monitorizar a distensão do cólon. Contudo, a distinção entre obstrução mecânica e funcional não pode ser feita apenas pela radiografia. O enema de contraste e a TC são úteis para detetar a obstrução mecânica. O enema de contraste tem uma sensibilidade e especificidade de 80% e 100% respetivamente, no diagnóstico de obstrução intestinal⁽²⁾. O Bário tem uma sensibilidade similar para diagnosticar a obstrução e, em geral, o contraste solúvel em água é preferido pelo menor

risco de extravasão e o potencial efeito terapêutico para descompressão do cólon. De facto, a taxa de sucesso pode atingir os 78% com um enema simples. Apesar disto, a sua realização pode implicar complicações, particularmente em doentes idosos ou em estado crítico, nomeadamente retenção do contraste e exacerbação da desidratação e dos desequilíbrios eletrolíticos. Assim, a TC substituiu em grande parte o enema de contraste no diagnóstico de obstrução intestinal.

A sensibilidade e especificidade da TC é 96% e 93%, respetivamente, para diagnóstico de obstrução intestinal. A TC possibilita a identificação de complicações, incluindo isquemia intestinal e perfuração, bem como a condição das estruturas pericólicas. Os achados comuns da TC na ACPO são a dilatação do cólon proximal com uma zona de transição intermédia no ângulo esplénico ou adjacente a este.

	Pseudo-obstrução	<i>Ileus</i>	Obstrução mecânica
Sintomas	Náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal	Náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal ligeira	Náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal
Exame Físico	Distensão, sensibilidade localizada, abdómen timpanizado, sons intestinais hipoativos/hiperativos	Ausência de ruídos hidroaéreos, distendido, timpânico	Distensão, sons intestinais agudos, ondas peristálticas
Radiografia abdominal	Dilatação do cólon isolada com elevação diafragmática	Dilatação intestinal com elevação diafragmática	Níveis hidroaéreos, ausência de ar no cólon distal a lesão, diafragma ligeiramente elevado

Fig. 4 – Distinção entre pseudo-obstrução, *ileus* paralítico e obstrução mecânica⁽²³⁾.

Portanto, a pseudo-obstrução aguda do cólon (Síndrome de Ogilvie), é um transtorno que cursa com sintomas, sinais e alterações radiológicas compatíveis com uma obstrução aguda do cólon, mas sem evidência de causa mecânica que o justifique. Os pacientes não tratados de modo eficaz podem evoluir até à isquemia e perfuração do cólon.

O conhecimento dos fatores que predisõem o desenvolvimento da patologia é de importância crucial para estabelecer a suspeita clínica. O trauma, a administração de opiáceos e a presença de alterações hidroeletrolíticas (particularmente a hipocaliémia) representam as causas mais frequentes. Neste doente foram identificados como fatores de risco para além da hipocaliémia e hiponatrémia, a utilização de anticolinérgicos e benzodiazepinas e o quadro de uro-sépsis.

A abordagem a esta patologia baseia-se numa atuação sequencial sustentada, nomeadamente: identificação precoce, exclusão de uma obstrução mecânica e outras causas de pseudo-obstrução, deteção precoce de sinais de peritonite e perfuração, início imediato de um tratamento racional e escalado e prevenção da recidiva. Habitualmente, o tratamento consiste em eliminar as causas precipitantes (quando possível), medidas de suporte e – de forma sequencial – neostigmina, descompressão endoscópica com colocação de tubo de drenagem e tratamento cirúrgico ou cecostomia percutânea⁽²⁴⁾. A estratégia terapêutica para a pseudo-obstrução intestinal aguda inicialmente é médica, com boa taxa de sucesso. Se o tratamento médico falhar, então a terapêutica endoscópica, seguida em última análise pela intervenção cirúrgica podem ser necessárias. Após o diagnóstico e a exclusão de uma obstrução mecânica do cólon, o tratamento inicia com a terapia médica conservadora. Uma história clínica completa, o exame físico e os cuidados farmacológicos e médicos têm de ser revistos. Na presença de estabilidade clínica, ausência de sinais de irritação peritoneal e diâmetro cecal inferior a 12 cm na radiografia, iniciam-se apenas medidas conservadoras. Estas incluem: correção de anormalidades eletrolíticas, descontinuação de opioides ou outros fármacos associados à doença, descompressão com sonda nasogástrica, correção da volémia, cessar qualquer agente obstipante e a ingestão de alimentação por via oral. Além disso devem ser tomadas todas as medidas de modo a que seja aumentada a mobilidade do paciente. Estas medidas devem ser continuadas durante 48-72 horas, desde que o doente permaneça clinicamente estável, sem sinais de irritação peritoneal nem aumento do diâmetro cecal superior a 12 cm. A terapêutica conservadora está associada a uma taxa de sucesso de até 70%.

Diversas abordagens farmacológicas foram tentadas, havendo, no entanto, poucas que tenham sido controladas em ensaios clínicos. Uma exceção notável é a neostigmina intravenosa, tendo sido indicada por vários estudos recentes como uma opção segura e eficaz em relação à colonoscopia descompressiva. De acordo com diversos estudos, a descompressão farmacológica deve ser preferida à colonoscopia, devido ao

perfil de segurança da dose intravenosa de infusão lenta de neostigmina em comparação com a colonoscopia.

Se o paciente não responder ao tratamento farmacológico, deve-se recorrer à colonoscopia descompressiva ou mesmo a cirurgia. A mortalidade global pode atingir 14% dos casos tratados de forma conservadora, enquanto em doentes submetidos a cirurgia chega aos 30%. Portanto, a cirurgia nunca deve ser tida como primeira opção, sendo reservada para pacientes que não respondem à terapêutica conservadora. Ressalva-se, no entanto, que no caso de a descompressão ser tardia, há risco de isquemia cecal e/ou perfurações em 14-40% dos casos e está associado a um aumento da taxa de mortalidade (40-50 % dos pacientes) ⁽²⁵⁾.

Com o uso de inibidores da acetilcolinesterase reversíveis é esperado aumentar a disponibilidade de acetilcolina em sinapses nervosas do sistema nervoso entérico e nas junções neuromusculares, facilitando a ocorrência de contrações do músculo liso. Vários fármacos desta classe, tais como, neostigmina e a piridostigmina e fisostigmina estão disponíveis. Nesta patologia, os inibidores da colinesterase são administrados por via intravenosa, sendo, portanto, preferida a neostigmina para o efeito. A formulação oral é convencionalmente usada para a administração de piridostigmina em algumas condições crônicas (miastenia gravis) no caso de pseudo-obstrução intestinal aguda pela absorção errada de formulações convencionais⁽²⁵⁾.

O uso da neostigmina intravenosa é a terapêutica melhor documentada para a ACPO (figura 7). O estudo pioneiro de Catchpole⁽²⁶⁾ foi o primeiro a propor o uso combinado de bloqueadores simpáticos (guanetidina) seguido de inibidor da colinesterase (neostigmina) para tratar o desequilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático. Após esta experiência, Hutchinson e Griffiths⁽²⁷⁾ trataram 11 pacientes com guanetidina (20 mg intravenosa) seguida por neostigmina (2,5 mg intravenosa após 1 minuto). Nenhum destes pacientes apresentou melhoria com a guanetidina, enquanto 73% deles (8 em 11) melhoraram com a administração posterior de neostigmina. Estes dados foram confirmados por estudos subsequentes que usaram apenas agentes parasimpaticomiméticos. Stephenson et al.⁽²⁸⁾ reportaram que 92% dos pacientes (11 em 12) com ACPO melhoraram drasticamente após administração de neostigmina intravenosa na dose de 2.5 mg ao longo de 1-3 minutos. Turegano-Fuentes et al.⁽²⁹⁾ encontraram uma boa resposta em pacientes (12 dos 16) tratados com uma única infusão

de 2.5 mg de neostigmina diluída em solução salina durante o período de uma hora. Três dos pacientes tiveram uma descompressão parcial, enquanto um destes necessitou de mais do que uma dose para que houvesse a descompressão.

Ponec et al.⁽³⁰⁾ publicaram o primeiro estudo controlado da neostigmina intravenosa. Foram aleatorizados 21 pacientes com ACPO aos quais administraram 2 mg de neostigmina intravenosa ou placebo: 91% dos pacientes (10 em 11) sob o tratamento ativo obtiveram melhoria clínica e radiológica. Em contraste, 10 pacientes tratados com placebo, não obtiveram resposta. Curiosamente, a administração posterior de neostigmina a sete doentes do grupo placebo produziram descompressão bem-sucedida. Paran et al.⁽³¹⁾ e Trevisani et al.⁽³²⁾ relataram sucesso na descompressão em 8 de 11 e 26 de 28 pacientes respetivamente, com pseudo-obstrução aguda do cólon tratados com 2,5 mg de neostigmina. A descompressão foi mais rápida no último estudo, onde a neostigmina foi infundida durante três minutos, ao invés da administração feita por Paran et al. onde infundiram a mesma dose diluída em 100 ml durante uma hora.

Os efeitos adversos dos inibidores da colinesterase mais frequentes são a dor abdominal (51.3%), sialorreia (31.1%), náuseas e vômitos (15.6%) e bradicardia (6%)⁽³³⁾⁽³⁴⁾ entre outros indicados na figura 5. Assim, a administração de inibidores da colinesterase não é desprovida de riscos, especialmente em idosos, pelo risco de bradicardia, muitas vezes levando a síncope, sendo necessário por vezes recorrer a outras medidas conservadoras. Durante a infusão de neostigmina, os pacientes devem ser submetidos a monitorização cardíaca contínua com atropina disponível na eventualidade de bradicardia extrema. Abeyta et al.⁽³⁵⁾ sugerem que a infusão intravenosa lenta de neostigmina poderá estar associada a um menor risco de bradicardia quando comparados com o bólus intravenoso, muito embora à custa de menor eficácia.

Sistema gastrointestinal	Dor abdominal (51,3%), sialorreia (31,1%), náusea, vômitos.
Sistema cardiovascular	Bradicardia, hipotensão
Sistema respiratório	Broncospasmo

Fig. 5 – Efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase ⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

Os pacientes elegíveis para a administração de neostigmina devem ter uma potencial obstrução mecânica descartada, frequência cardíaca superior a 60 bpm, pressão

arterial sistólica superior 90 mmHg e ausência de broncospasmo a carecer de medicação. Esta terapêutica está contra-indicada em algumas situações (figura 6) destacando-se terapêutica com beta-bloqueantes, acidemia e enfarte agudo do miocárdio recente pelo risco de arritmias cardíacas⁽³⁴⁾.

Patologia gastrointestinal	História recente ou sinais de perfuração intestinal ou úlcera péptica
Patologia Cardiovascular	Enfarte agudo do miocárdio, uso de beta-bloqueantes
Patologia respiratória	Asma, doença pulmonar obstrutiva crónica
Insuficiência renal	Creatinina sérica > 3 mg/dl

Fig. 6 – Contraindicações relativas do uso de inibidores da acetilcolinesterase ⁽³⁴⁾.

Referência	Ano	Tipo de estudo	Nº de doentes	Dose e duração da infusão	Sucesso na 1ª dose (%)	Taxa de recorrência (%)	Sucesso na 2ª dose (%)	Taxa de resposta a longo prazo (%)
Hutchinson e Griffiths.	1992	Prospetivo	11	2 mg; 1 min*	73	-	-	-
Stephenson et al.	1995	Prospetivo	12	2-5 mg; 1-3 min	93	17	100	100
Turégano-Fontes et al.	1997	Prospetivo	16	2-5 mg; 60 min	75	-	-	81
Ponec et al.	1999	Prospetivo RCT	11	2 mg; 3-5 min	91	27	-	64
Amaro e Rogers	2000	Prospetivo RCT	20	2 mg; 3-5 min	94 (17 de 18)	27	-	89 (16 de 18)
Paran et al.	2000	Prospetivo	11	2-5 mg; 1 h	64	22	100	82
Trevisani et al.	2000	Retrospectivo	28	2-5 mg; 3 min	93	8	100	93
Van der Spoel et al.	2001	Prospetivo RCT	13	0.4-0.8 mg/h durante 24 h	85	0	-	85
Abeyta et al.	2001	Retrospectivo	10	2 mg bólus	60	0	75	90
Loftus et al.	2002	Retrospectivo	18	2 mg; 3-5 min	89	31	-	31
Mehta et al.	2006	Prospetivo	19	2 mg; 15 min	84	38	83	79
Sgouros et al.	2006	Prospetivo	25	2 mg; 3-5 min	88	23	40	88

Fig. 7 – Estudos usando a neostigmina no tratamento da ACPO⁽²⁷⁾.

Finalmente, a diminuição da função renal prolonga a eliminação da neostigmina. Quando a ACPO é a causa da lesão renal aguda e não é resolvida, gera-se um ciclo vicioso entre ambas. Como esperado, a administração de neostigmina resolve rapidamente esta patologia sem quaisquer complicações significativas⁽³⁶⁾.

No presente trabalho, descreve-se um caso clínico com recidiva recorrente da ACPO, tendo-se verificado, como seria de esperar uma boa resposta à neostigmina, que tem descrita uma taxa de sucesso que ronda os 90% dos casos. No entanto, as taxas de resposta sustentada parecem ser significativamente mais baixas. Numa análise retrospectiva de 18 doentes, Loftus⁽³⁷⁾ defende que a taxa de resposta sustentada pode ser tão baixa quanto 31%. Em pacientes que apresentam uma recidiva após administração de neostigmina, está indicado um segundo ensaio do fármaco.

Chama particular atenção para este caso, o estudo de Sgouros *et al*⁽³⁸⁾ no qual administração de neostigmina resultou numa resposta inicial em até 88%, três horas após a administração (período escolhido pela semi-vida curta da neostigmina). Contudo a taxa de resposta sustentada à neostigmina foi significativamente menor. Cinco dos treze pacientes (38,9%) que inicialmente foram randomizados para o grupo placebo e receberam neostigmina como terapia de primeira linha apresentaram recidiva dos sintomas dentro de sete dias após a administração do fármaco. Na segunda administração do fármaco a sua eficácia foi muito inferior (40%), com dilatação de novo nos primeiros quatro dias após a terapêutica. Portanto, na presença de uma primeira recidiva, o risco de recorrência dos sintomas parece ser maior. Estes achados demonstram a necessidade de introduzir medidas adicionais para prevenção desta recidiva. Existem duas intervenções que parecem ter particular interesse neste contexto, com intuito de aumentar a resposta sustentada ao longo do tempo: o polietilenoglicol (PEG, laxante osmótico, usado com sucesso neste estudo) e a piridostigmina (usada neste doente).

Os laxantes baseados em PEG induzem peristaltismo predominantemente no cólon distal, que é o principal envolvido no Síndrome de Ogilvie. Este efeito é atribuído ao aumento do volume fecal a este nível, que desencadeia o peristaltismo miogénico ou a um efeito direto na motilidade do cólon (embora este último não tenha sido demonstrado em todos os estudos). Além disso, estudos anteriores indicam que o óxido nítrico (NO) gasoso volátil, um dos principais neurotransmissores inibitórios libertados pelos neurónios entéricos, pode ser responsável pela dismotilidade e dilatação intestinal. A adição *in vitro* e *in vivo* do inibidor de NO-sintase nitro-L-arginina metil éster foi seguida

por fortes contrações fásicas em tiras circulares musculares colónicas de um paciente com megacólon e resolução de dilatação, respetivamente. Evidências recentes sugerem que o PEG pode reduzir a taxa de produção de NO atuando como molécula de armazenamento ou por diminuição da NO sintetase.

Quando a terapêutica farmacológica não é eficaz, como já referido anteriormente, o próximo passo é a descompressão endoscópica do cólon em conjunto com a colocação de um catéter rectal de grande diâmetro.

De acordo com a revisão da literatura por Rex⁽³⁾⁽³⁹⁾, a descompressão do cólon está associada com a taxa de sucesso inicial de 69% e a taxa de recorrência de 40% quando a descompressão simultânea com colocação de catéter não é realizada. Um estudo subsequente feito por Geller et al ⁽⁴⁰⁾ reporta que a colocação de um catéter no cólon direito e transversal tem sucesso clínico de 57% e 33%, respetivamente, enquanto os procedimentos sem este adjuvante têm uma baixa taxa de sucesso mais baixa de apenas 25%. Destaca-se que neste estudo a descompressão colonoscópica esteve associada com *morbilidade* (incluindo perfuração) e mortalidade de 3,4% e 1,7% respetivamente.

Existem alguns estudos acerca da descompressão colonoscópica na ACPO (figura 8). Mais recentemente, há um estudo que chama à atenção pelo número de doentes e pelas ilações extraídas pelos autores, que avaliaram retrospectivamente a eficácia da descompressão colonoscópica *versus* neostigmina. De um total de 100 pacientes avaliados, 46 fizeram uma colonoscopia e 6 doentes realizaram duas colonoscopias. Dos doentes que receberam neostigmina, 22 pacientes necessitaram de uma administração, 14 receberam duas doses e 8 pacientes fizeram múltiplas doses de neostigmina. Os autores concluíram que a realização de uma colonoscopia descompressiva era significativamente mais eficaz do que neostigmina (uma ou duas intervenções), 75 vs 55,6%. Ao contrário do descrito em outras séries, a taxa de resposta inicial à neostigmina neste grupo foi particularmente baixa (35,5%). A taxa de complicações graves, nomeadamente perfuração, foi sobreponível nos dois grupos⁽⁴²⁾.

Note-se, contudo, que a colonoscopia obriga a maiores custos (recursos humanos e técnicos) e a despende mais tempo para a sua realização do que a administração de neostigmina em bólus. Para além disto, o desenho do estudo não permite extrapolar conclusões de uma técnica *versus* a outra para a população geral.

Estudo	Nº de pacientes	Sucesso da descompressão inicial (%)	Sucesso global da colonoscopia (%)	Complicações
Nivatvongs et al. (1982)	22	68	73	< 1% (sem perfurações)
Strodel et al. (1983)	44	61	73	2% (1 perfuração)
Bode et al. (1984)	22	68	77	4,5% (1 perfuração)
Jetmore et al. (1992)	45	84	36	< 1% (sem perfurações)
Geller et al. (1996)	41	95	18	2% (2 perfurações)

Fig. 8 – Estudos da descompressão colonoscópica na pseudo-obstrução intestinal aguda⁽⁴¹⁾.

No que concerne à utilização de anestesia com intuito terapêutico, existem poucos dados na literatura acerca da sua utilização. Lee et al. em 1988 publicou uma série de 18 doentes com ACPO⁽¹³⁾, na qual 8 não melhoraram após medidas convencionais e colonoscopia descompressiva. Este subgrupo realizou anestesia epidural com bupivacaína, verificando-se resolução dos sintomas em 5 destes. Posteriormente, apenas existem na literatura apenas case reports sobre a sua utilização com sucesso. Apesar de mais invasiva em comparação com outras terapêuticas apresentadas, este procedimento tem a vantagem de não estar dependente de o doente ter a via oral preservada e provavelmente viabilizou a introdução da piridostigmina posteriormente, dado ter restabelecido o trânsito intestinal durante uma semana com a possibilidade de reintroduzir a alimentação entérica.

Se em relação às terapêuticas mais convencionais nesta patologia o corpo da evidência científica fica aquém do ideal, no que concerne à utilização da piridostigmina na ACPO, esta também está restringida a pequenos estudos. Bharucha⁽⁴³⁾ et al. evidenciaram numa pequena série de 10 doentes com disautonomia e obstipação grave que a introdução de piridostigmina na dose máxima tolerada (180-540 mg/dia) melhorava

o trânsito intestinal e que a resposta à neostigmina predizia a resposta à piridostigmina oral. No entanto, destaca-se que neste grupo quatro doentes apresentavam pseudo-obstrução intestinal crónica e nenhum deles melhorou com esta terapêutica. Num estudo mais recente⁽⁴⁴⁾, este achado foi reproduzido em 68 pacientes com obstipação crónica. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de piridostigmina e bisacodil, nos quais cada um deles era composto por 34 pacientes. No grupo que foi medicado com piridostigmina, identificou-se aumento no movimento intestinal, melhoria dos sintomas gastrointestinais e resolução da obstipação crónica nos pacientes. Numa sub-análise, verificou-se também que a piridostigmina melhorou os sintomas de enfartamento, saciedade precoce e náusea em pacientes com dispepsia relatados pelos doentes.

Da mesma forma, O'Dea et al.⁽⁴⁴⁾ avaliou 13 doentes, seis com obstipação crónica e sete com ACPO. A piridostigmina teve algum benefício em apenas um doente do primeiro grupo enquanto que no segundo foi eficaz em todos os doentes (apesar de dois deles terem ainda assim necessitado posteriormente de cirurgia descompressiva por recidiva). Em quatro dos doentes apenas tinham sido realizadas medidas de suporte gerais antes da introdução da piridostigmina, em três doentes já tinha sido realizada neostigmina e em dois neostigmina e colonoscopia descompressiva, sem sucesso. As doses utilizadas neste estudo são mais baixas do que a usada no caso clínico apresentado, variando de 20 a 60 mg por dia.

Não existe na literatura referência à dose ideal para início de terapêutica, esquema de titulação ou qual a duração ideal de tratamento. Neste doente, dada a recorrência dos sintomas, incluindo após bloqueio anestésico com ropivacaína, e na impossibilidade de eliminar na totalidade todos os fatores predisponentes à recrudescência (nomeadamente interromper o haloperidol face à patologia psiquiátrica concomitante), optou-se por um desmame lento da terapêutica (ao longo de seis meses). Destaca-se que em todos os estudos efetuados, bem como na situação clínica apresentada, o fármaco foi bem tolerado, sem reações adversas major. Foi com este fundamento, que se optou pela introdução da piridostigmina, após falência de todas as outras terapêuticas, possibilitando a prevenção da necessidade de intervenção cirúrgica, reduzindo o risco de morbilidade e mortalidade.

Conclusão

A Síndrome de Ogilvie é uma patologia rara que afeta maioritariamente homens com idades superiores a 60 anos. No caso clínico apresentado são identificados vários dos fatores de risco: sexo masculino, desequilíbrios eletrolíticos, particularmente a hipocaliémia de difícil resolução, sépsis e tóxicos (nesta situação fármacos essenciais ao tratamento da patologia psiquiátrica que não podem ser interrompidos). Estas conjugações de fatores contribuíram para as múltiplas recorrências de sintomas.

O diagnóstico é de exclusão, sendo a radiografia simples de abdómen e a TC os exames mais úteis no diagnóstico.

O tratamento é sequencial: inicialmente com medidas conservadoras, seguida de tratamento farmacológico, preferencialmente a neostigmina. Quando esta não é eficaz, recorre-se à terapêutica endoscópica, e posteriormente medidas mais invasivas como a cecostomia ou outros procedimentos cirúrgicos na presença de complicações.

A terapêutica farmacológica preconizada, com elevada taxa de sucesso imediato, é a neostigmina. Há, no entanto, um risco substancial de recorrência. É nestes doentes que a piridostigmina provavelmente tem maior interesse, principalmente tendo em conta que a resposta inicial à neostigmina parece predizer uma resposta subsequente ao fármaco. São necessários mais estudos neste contexto, dado não existir evidência científica robusta neste campo.

Está em aberto qual a dose terapêutica ideal, o esquema de titulação e o tempo de duração ideais nos casos de recorrência. Relata-se um caso de tratamento bem-sucedido com piridostigmina, após múltiplas recorrências de ACPO ao longo de dois meses.

Bibliografia

1. Lobato C, Póvoa P, Murinello F, Sabino H., Síndrome de Ogilvie: eficácia terapêutica da cecostomia. *Acta Médica Portuguesa* 1998; 11: 919-921.
2. Jain A. MD, Vargas H. D. MD. Advanced and Challenges in the Management of Acute Colonic Pseudo-Obstruction (Ogilvie Syndrome). *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:37–45.
3. Allen P. Chudzinski MD, Earl V. Thompson MD, Jennifer M. Ayscue MD. Acute Colonic Pseudoobstruction. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28:112–117.
4. Kadesky K, Purdue GF, Hunt JL. Acute pseudo-obstruction in critically ill patients with burns. *J Burn Care Rehabil*, 1995; 16: 132-5.
5. Clarke HD, Berry DJ, Larson DR, Acute pseudo-obstruction of the colon as a postoperative complication of hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79(11): 1642-7.
6. Norwood MG, Lykostratis H, Garcea G, Berry DP, Acute colonic pseudo-obstruction following major orthopaedic surgery, *Colorectal Dis.* 2005; 7(5): 496-
7. Khajehnoori, M., Nagra, S., Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) with caecal perforation after caesarean section. *Journal of Surgical Case Reports*, 2016; 8, 1-3.
8. Norton-Old K. J., Yuen N., Umstad M. P., An Obstetric Perspective on Funcional Bowel Obstruction After Cesarean Section: A case series. *J Clin Gynecol Obstet.* 2016; 5(1): 53-57.
9. Nadarajah, R., Tan, J. W. C., Tan, Y. R., Tan, L. K., Ogilvie's syndrome with caecal perforation following caesarean section: a case report. *J Med Cases* 2013; 4(4): 230 – 233.
10. Anam A. M., Rabbani, R., Ogilvie's syndrome in severe dengue. *Lancet* 2013; 381:698.

11. Caner, H., Bavbek, M., Albayrak, A., Altinörs, T. Ç. N., Ogilvie's Syndrome as a Rare Complication of Lumbar Disc Surgery. *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27: 77-78.
12. Saunders, M. D., Kimmey, M. B., Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 917-925.
13. Lee J.T., Taylor B.M., Singleton B.C., Epidural anesthesia for acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). *Dis Colon Rectum*, 1988; 31(9): 686-91.
14. Vanek VW, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome): An analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum*, 1986; 29(3): 203-10.
15. Shi, X.Z., Powel, D.W., Sarna, S.K., Pathophysiology of motility dysfunction in bowel obstruction: Role of stretch induced COX-2. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300: G99-G108.
16. Velázquez G. B., Patiño S. L., Ortega L. D. B., Síndrome de Ogilvie: Conceptos actuales en diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Coloproctología.* 2011; Vol. 17: pp 17-24.
17. Sunnoqrto, N., Reilly, R. F., Hypokalemia associated with colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's Syndrome). *Case Rep Nephrol Dial* 2015; 5: 118-123.
18. Sakamoto, T., Suganuma, T., Okada, S., Nakatani, K., Tamaki, S., Lefor, A. T., Nonocclusive Mesenteric Ischemia Associated with Ogilvie Syndrome. *Case Report in Surgery*, Volume 2014. Article ID 821832, 4 pages.
19. McFarland, S., Manivel, C. J., Ramaswamy, A., Mesa, H., Gastric-type extremely well-differentiated adenocarcinoma arising in the blind pouch of a bypassed stomach, presenting as colonic pseudo-obstruction. *Annals of Gastroenterology* 2015; 28: 499-501.
20. Glaser, A. M., Johnston, J. H., Gleason, W. A., Rhoads, J. M., Myotonic dystrophy as a cause of colonic pseudoobstruction not just another constipated child. *Clinical Case Reports* 2015; 3(6): 424-426.
21. Cárdenas R., Cárdenas G., Heredia C., Pizarro P., Manejo del Síndrome de Ogilvie. *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol 56 - Nº 2, Abril 2004; págs. 103-106.

22. Tampakis A., Droeser R. A., Tampaki E. C., Holzen U. V., Delko T. A case of cecal volvulus mimicking Ogilvie Syndrome in a hospitalized patient with a pelvis fracture. *Annals of Medicine and Surgery* 7 (2016): 55-57.
23. Khan M. W., Ghauri S. K., Samim S., Ogilvie's Syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2016, Vol. 26 (12): 989-991.
24. Mearin F., Balboa A., Pseudoobstrucción aguda del colon: síndrome de Ogilvie. *GH Continuada* 2011; Vol. 10 nº4.
25. R. De Giorgio, G. Barbara, V. Stanghellini, M. Tonini, V. Vasina, B. Cola, R. Corinaldesi, G. Biagi, F. de Ponti. The pharmacological treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1717-1727.
26. Catchpole B. N. Ileus: use of the sympathetic blocking agents in its treatment. *Surgery* 1969; 66:811-20.
27. Hutchinson R., Griffiths C. Acute colonic pseudo-obstruction: a pharmacological approach. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74:364-7.
28. Stephenson, B. M., Morgan, A. R., Salaman, J. R. et al. Ogilvie's syndrome: a new approach to an old problem. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:424-7.
29. Turegano-Fuentes F., Munoz-Jimenez F., Del Valle-Hernandez E et al. Early resolution of Ogilvie's syndrome with intravenous neostigmine. A simple, effective treatment. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1353-7.
30. Ponc R. J., Saunders M. D., Kimmey M. B., Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *The New England Journal of Medicine*, 15 de Julho de 1999: Volume 341, número 3.
31. Paran H, Silverberg D., Mayo A. et al. Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 315-18.
32. Trevisani G. T., Hyman N. H., Church J. M., Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 599-603.

33. Ram P., Goyal A., Lu M., Sloan J., McElhaugh W. Use of aldosterone antagonist to treat diarrhea and hypocalcemia of Ogilvie's Syndrome. Case Reports in Gastrointestinal Medicine Volume 2016; Article ID 1207240.
34. R. de Giorgio, C. H. Knowles. Acute colonic pseudo-obstruction. British Journal of Surgery Society 2009. Disponível em www.bjs.co.uk, data de consulta: 18/01/2017
35. Abeyta B. J., Albrecht R. M., Schermer C. R., Retrospective study of neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction, Am Surg 2001; 67: 265-8.
36. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. L., Loscalzo, J. Acute Intestinal Obstruction In Principles of Internal Medicine, 19th edition, McGraw-Hill Education, 2015, p. 1985.
37. Loftus C. G., Harewood G. C., Baron T. H. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. Am J Gastroenterol 2002; 97: 3118-22.
38. Sgouros S. N., Vlachogiannakos J., Vassiliadis K., Bergele C., Stefanidis G., Nastos H., Avgerinos A., Mantides A. Effect of polyethylene glycol electrolyte balance solution on patients with acute colonic pseudo obstruction after resolution of colonic dilation: obstruction after resolution of colonic dilation: prospective, randomised, placebo controlled trial. Gut 2006; 55: 638-642.
39. Rex D. K. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). Gastroenterology 1994; 2:223-8.
40. Geller A., Petersen B. T., Gostout C. J. Endoscopic decompression for acute colonic pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc 1996; 44(2): 144-150.
41. Saunders M. D., Kimmey M. B. Ogilvie's syndrome. Evidence-based Gastroenterology 2004; 2049-19: Page 303-310.
42. Tsirline V. B., Zemlyak A. Y., Avery M. J., Colavita P. D., Christmas A. B., Heniford B. T. Sing, R. F. Colonoscopy is superior to neostigmine in the treatment of Ogilvie's syndrome. American Journal of Surgery. 2012 Vol 204. No 6: 849-855.

43. Bharucha A. E., Camilleri M., Burton D., Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. Clin Auton Res. 2008 August; 18(4): 194–202.
44. O’Dea C. J. et al. The efficacy of treatment of patients with severe constipation or recurrent pseudo-obstruction with pyridostigmine. Colorectal Dis 2010; 12 (6), 540-548.